

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

LAÍS SEVILHA DOS SANTOS

***Staphylococcus aureus* RESISTENTE À METICILINA**
ADQUIRIDO NA COMUNIDADE (CA-MRSA)

Trabalho de conclusão de curso
apresentado no formato de artigo
científico ao Uniceub como requisito
parcial para a conclusão do curso de
Bacharelado em Biomedicina.

Orientadora: Msc. Fabíola Fernandes dos
Santos Castro.

Staphylococcus aureus resistente à meticilina adquirido na comunidade.

LAÍS SEVILHA DOS SANTOS *

FABÍOLA FERNANDES DOS SANTOS CASTRO **

Resumo

O *Staphylococcus aureus* é um micro-organismo que faz parte da microbiota humana normal, sendo constantemente associado a infecções oportunistas e limitadas a ambiente hospitalar. Nos últimos anos, o *S. aureus* adquiriu resistência aos antimicrobianos beta lactâmicos e passou a ser comum na população saudável. Este trabalho tem como finalidade realizar uma revisão narrativa sobre o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina adquirido na comunidade (CA-MRSA). Serão abordados pontos importantes para a identificação das cepas de CA-MRSA como: as formas de transmissão, a população de risco, os fatores envolvidos na resistência à meticilina e a epidemiologia, como uma forma de alerta aos profissionais de saúde, na tentativa de melhorar o tratamento de infecções comunitárias, prevenindo uma terapêutica incorreta e que possa levar o paciente a óbito.

Palavras- chave: CA-MRSA. *Staphylococcus aureus*. Resistência à meticilina. Adquirido na comunidade.

Staphylococcus aureus methicillin resistant community-acquired.

Abstract

Staphylococcus aureus is a microorganism which is part of the normal human microbiota, which is consistently associated with opportunistic infections and limited to a hospital environment. In the last years, the *S. aureus* acquired resistance to beta lactam antibiotics and has become common in healthy people. This work aims to perform a narrative review of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). Will be approached important points to the identification of strains of CA-MRSA like: the ways of transmission, the risk population, the factors involved in resistance to methicillin and the epidemiology, as a way to alert healthcare professionals in an attempt to improve the treatment of community-acquired infections, preventing an incorrect therapy and that can lead the patient to death.

Keywords: CA-MRSA. *Staphylococcus aureus*. Methicillin resistance. Acquired community.

* Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília - UniCEUB. laissevilha@hotmail.com

** Biomédica. Pós-graduada em Microbiologia aplicada ao laboratório clínico. Mestrado em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília-UNB. Professora de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília - UniCEUB. fabiola.castro@uniceub.br

1. Introdução

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) é uma bactéria anaeróbia facultativa, descrita pela primeira vez por Alexander Ogston em 1880. É um coco gram positivo imóvel que não apresenta cápsula ou tem uma cápsula limitada, não esporulado e coagulase positiva (CORREAL *et al.*, 2013).

O *S. aureus* é o patógeno humano mais importante entre os estafilococos. É encontrado no ambiente externo e faz parte da microbiota normal humana, podendo ser descrito como colonizador das narinas anteriores de 20 a 40% da população, das pregas cutâneas intertriginosas, das axilas e da vagina. Desta forma, em condições normais não é patogênico, mas em casos onde ocorre quebra da barreira cutânea ou a diminuição da imunidade, pode causar infecções graves, sendo responsável por infecções cutâneas e subcutâneas, infecções pós-cirúrgicas, osteomielite, pneumonias, abscessos, endocardite e bacteremia (GELATTI *et al.*, 2009; KONEMAN, 2012).

Inicialmente, o tratamento antimicrobiano para infecções causadas pelo *S. aureus* era realizado com penicilina, que funcionou muito bem até o ano de 1960, quando começaram a surgir cepas do patógeno resistentes ao antimicrobiano. Com o intuito de contornar a situação, foi criado o primeiro beta lactâmico sintético metilicina, que apresentava estabilidade frente à ação das beta lactamases dos *S. aureus*. Após um ano da utilização deste antibiótico foram descritos relatos de *S. aureus* resistentes à metilicina. Essas cepas ficaram conhecidas como MRSA (*Staphylococcus aureus* Resistentes à Metilicina) e são resistentes a todos os antimicrobianos beta lactâmicos (TAMARIZ, 2010).

A princípio, casos de MRSA só eram descritos em pacientes com fatores de risco e ligados ao ambiente hospitalar. Entretanto, em 1990 ocorreram os primeiros relatos de casos de infecções pelo *S. aureus*, adquiridos na comunidade e em pacientes sem fatores de risco. As cepas ficaram conhecidas como CA-MRSA. Desde então, o número de casos notificados aumenta em todo o mundo, demonstrando assim a alta capacidade de disseminação dos CA-MRSA (NAZARETH *et al.*, 2012; ESCOBAR *et al.*, 2012; OLIVEIRA; PAULA, 2012).

São discutidas duas possibilidades sobre a origem das cepas de CA-MRSA. A primeira trabalha com a hipótese das estirpes serem descendentes selvagens das cepas de MRSA nosocomiais. Os estudos realizados sobre esses dois tipos de cepas são divergentes, por apresentarem tanto semelhança quanto diferença entre as mesmas. A segunda possibilidade descreve que as cepas de CA-MRSA tenham surgido como consequência de

uma transferência horizontal da característica que confere a resistência à meticilina a um antecessor inicialmente suscetível (ROCA, 2013).

As populações mais suscetíveis ao CA-MRSA são os atletas, os usuários de drogas ilícitas injetáveis, prisioneiros, pessoas com hábitos de higiene ruins e mulheres em fase de lactação. Estudos mostraram que o contato com pessoas de má higiene é um fator importante para a aquisição de CA-MRSA. As características dessas infecções são semelhantes às causadas por cepas de *S. aureus* sensíveis à meticilina (BONESSO; MARQUES; CUNHA, 2011).

De acordo com Nazareth (2012), as infecções por CA-MRSA não possuem sinais e sintomas específicos. Desta forma, torna-se essencial a suspeita clínica entre os médicos e o laboratório em situações onde ocorra o isolamento de MRSA resistentes aos beta lactâmicos, em doentes com infecções de pele e tecidos moles e na ausência de fatores de risco para MRSA hospitalares.

Este trabalho, portanto, tem como finalidade esclarecer aos profissionais e estudantes da área de saúde, sobre como proceder em casos de infecções pelas cepas de CA-MRSA, além de abordar pontos importantes sobre a epidemiologia, o diagnóstico, as formas de transmissão, a população mais afetada e a resistência à meticilina.

2. Metodologia

As revisões narrativas apresentam textos mais amplos, apropriados para descrever e discutir o desenvolvimento de um determinado assunto, sobre um ponto de vista teórico ou contextual (ROTHER, 2007).

Para atingir a finalidade do projeto foi realizada uma revisão narrativa sem metanálise sobre as cepas de CA-MRSA. Como fonte de dados para a revisão foram consideradas principalmente as bases de dados eletrônicas PubMed, Scielo (*Scientific Electronic Library Online*), assim como livros e artigos científicos de outros repositórios. Para a realização das pesquisas foram utilizadas palavras chave como: *Staphylococcus aureus*, CA-MRSA, meticilina-resistente (*resistant-methicillin*) e adquirido na comunidade (*acquired community*).

O escopo da pesquisa contempla a consulta e análise completa de artigos e materiais redigidos nos idiomas português, inglês e espanhol e tem como foco conteúdos publicados no período de 2009 a 2015. Desta forma, espera-se abordar conteúdos recentes e atualizados sobre as cepas de CA-MRSA.

3. Desenvolvimento

3.1 Histórico

O *Staphylococcus aureus* pertence à família Staphylococcaceae do gênero *Staphylococcus*. São descritas 45 espécies, sendo que 17 são isoladas em amostras humanas. Foi descrito pela primeira vez em 1880 por Alexander Ogston e 135 anos depois tornou-se um dos patógenos que mais afeta a população. Pode ser considerada a causa mais comum de infecções hospitalares e comunitárias, demonstrando assim sua ampla capacidade de disseminação (KONEMAN, 2012; MOHAMMADI, 2014).

Em 1940, as infecções causadas pelo *Staphylococcus aureus* eram tratadas com penicilina, mas dois anos após o início da sua utilização foi possível identificar cepas resistentes ao antimicrobiano. Com o intuito de melhorar o tratamento de infecções causadas pelo *S. aureus*, em 1959, surgiu o ácido 6-aminopenicilânico, uma penicilina semissintética que ficou conhecida como meticilina. A meticilina se mostrou eficiente em resistir a ação das beta lactamases do *S. aureus*. No entanto, pouco tempo depois do uso do antimicrobiano já era possível achar cepas resistentes ao mesmo. Essas novas cepas ficaram conhecidas como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) (BONESSO; MARQUES; CUNHA, 2011).

As cepas de MRSA eram responsáveis por causar infecções em pacientes com comprometimento imunológico e em ambiente hospitalar. Após ocorrerem mudanças epidemiológicas, fenotípicas e genotípicas em MRSA, surgiu a primeira cepa adquirida na comunidade e em pacientes que não apresentavam qualquer risco imunológico. O primeiro caso relatado foi descrito na Austrália, em 1990, e algum tempo depois ela começou a se disseminar pelos Estados Unidos (EUA), Europa, Ásia e América do Sul. Essas cepas ficaram conhecidas como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina adquirido na comunidade (CA-MRSA). Com o passar dos anos, as cepas de CA-MRSA se tornaram resistentes a todos os antimicrobianos beta lactâmicos, e atualmente, algumas outras classes de antibióticos também podem ser adicionados a sua lista de resistência (NAZARETH *et al.*, 2011; ROCA, 2013).

As cepas de CA-MRSA apresentam diferenças genéticas e epidemiológicas das cepas hospitalares (HA-MRSA). A população afetada, as infecções mais frequentes, o perfil de resistência aos antimicrobianos, os tipos de Cassete Cromossômico Estafilocócico (SCCmec) e a presença ou não da Panton-Valentine Leucocidin (PVL), podem ser utilizados como

marcadores para fazer a distinção entre as duas estirpes. Essas diferenças são melhores exemplificadas na tabela 1 (SHETTY *et al.*, 2014).

Tabela 1: Principais características que diferem as cepas HA-MRSA das CA-MRSA e que podem ser utilizadas para caráter diagnóstico.

Características	HA-MRSA	CA-MRSA
Ano da descoberta	1961	1990
População de risco	Pacientes com hospitalização prévia, cirúrgico, residência em instalações com cuidados de longo prazo, diálise, cateteres permanentes e unidade de terapia intensiva.	Crianças desabrigadas, atletas, militares, presidiários, homossexuais, nativos Americanos, Pacific Islanders e pacientes adultos em emergências hospitalares.
Principais síndromes clínicas	Bacteremia, HAP, VAP, uso de cateter e prótese relacionada a infecções.	SSTI, necrotizante CAP, bacteremia e osteomielite.
Perfil de resistência aos antibióticos	Multirresistente: beta lactâmicos, macrolídeos, TMP-SMX, lincosaminas, tetraciclina, rifampicina, quinolonas; Resistência crescente aos glicopeptídeos também.	Resistente aos beta lactâmicos. Suscetibilidade variável aos macrolídeos, TMP-SMX, tetraciclina, lincosaminas.
Tipo de SCCmec associado	I, II e III	IV e V
Expressão da PVL	Raro	Comum

Legenda: **HAP:** Pneumonia adquirida em hospitais; **VAP:** Pneumonia associada à ventilação mecânica; **SSTI:** Infecção da pele e tecidos moles; **CAP:** Pneumonia adquirida na comunidade; **TMP-SMX:** Sulfametoxazol/Trimetoprima; **SCCmec:** Cassete cromossômico estafilocócico; **PVL:** Panton-Valentine Leucocidina e **PFGE:** Eletroforese em gel de campo pulsado.

Fonte: Adaptado de Noriega e Seas (2010).

3.2 Resistência à meticilina

O CA-MRSA apresenta uma estrutura clonal conservada com um reduzido número de clones, que possuem a capacidade de disseminação global. No Brasil, o clone de CA-MRSA mais frequente é o ST30, que permite a presença de um Cassete Cromossômico Estafilocócico (SCCmec) e da Panton-Valentine Leucocidin (PVL), que junto com uma série de outras características tornam a estrutura do *S. aureus* capaz de causar infecções em pacientes sem comprometimento imunológico (ESCOBAR *et al.*, 2012).

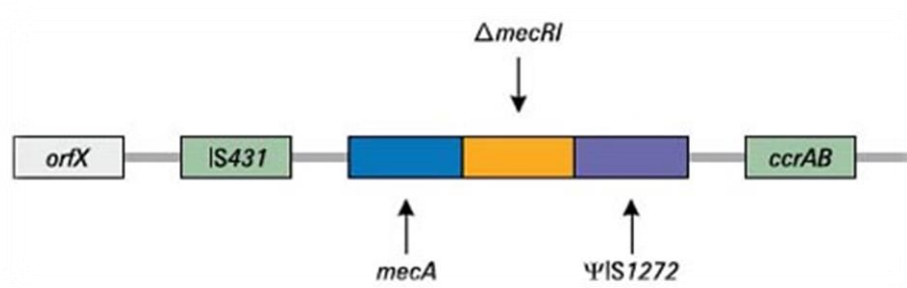
O principal mecanismo para evitar lise osmótica é a parede bacteriana, que também é considerada importante por ser responsável pela forma da bactéria. Desse modo, é possível destacar que agentes farmacológicos são responsáveis por invadir a parede bacteriana. A penicilina é um antibiótico beta lactâmico que se acopla de forma covalente e coíbe a ação das proteínas ligantes da penicilina (Proteínas de Ligação a Penicilina – PBPs), que são

responsáveis por construir, manter e regular os peptidoglicanos da parede celular da bactéria (CORREAL *et al.*, 2013).

De acordo com Correal (2013), o gene *mecA* codifica uma proteína chamada PBP2a. Atualmente, são descritas doze tipos de PBPs (PBP1-PBP12) e no *S. aureus* são encontradas os tipos PBP1 a PBP4. A resistência aos beta lactâmicos no MRSA é relacionada a presença do tipo PBP2a, e no CA-MRSA é relacionada ao tipo PBP2a e ao PBP4a. Esse gene é carregado pelo elemento genético identificado como SCCmec, que contém genes de enzimas recombinases específicas denominadas recombinases cromossomais do SCCmec (*Cassette Chromosome Recombinases-ccr*, que podem ser do tipo *ccrA*, *ccrB* ou *ccrC*). São conhecidos atualmente onze tipos de SCCmec (tipo I a XI) em MRSA, sendo que os tipos IV ao XI são associados com uma menor resistência aos antibióticos beta lactâmicos do que os tipos I, II e III.

O SCCmec é um componente genético móvel (21-67 kb), encontrado em MRSA, localizado próximo à origem de replicação (*attB_{scc}*). O SCCmec transporta os genes *mecA*, *mecI* (repressor) e *mecRI* (transdutor de sinal), sendo que os dois últimos são responsáveis pela regulação da expressão do *mecA*. O SCCmec também está diretamente envolvido no transporte do complexo do gene *ccr* (*ccrA*, *ccrB* e *ccrC*), que é autor da mobilidade do SCCmec. A composição genética dos componentes adjacentes ao *mecA* definem o complexo do gene *mec*. São definidas três classes do complexo *mec*. A primeira é a classe A que contém o *mec* completo (*mecI-mecR1-MECA*), e as demais B e C que tem os genes reguladores da *mecA* interrompidos devido a sequências de inserção, Ψ IS1272- Δ *mecR1-mecA* e IS431- Δ *mecR1-mecA*, nessa ordem. O SCCmec é definido pela associação do complexo de genes do *mec* com o complexo de genes *ccr*. A figura 1 ilustra a composição genética do SCCmec (ROCA, 2013).

Figura 1: Desenho esquemático do SCCmec, elemento genético principal encontrado nas cepas de CA-MRSA.



Fonte: Roca (2013).

Outra característica relevante é a Panton-Valentine Leucocidin (PVL), que é descrita como um importante fator de virulência das cepas de CA-MRSA. A presença da PVL confere uma alta patogenicidade às cepas, proporcionando uma replicação mais rápida e de alta capacidade. A PVL é codificada pelos genes *lukF* e *lukS* e quando presente nas infecções está bastante relacionada a necrose tecidual e destruição de leucócitos, formando poros na membrana celular (GELATTI *et al.*, 2009; TAMARIZ *et al.*, 2010).

As cepas de CA-MRSA possuem os tipos IV e V do SCCmec, diferente das MRSA nosocomiais que carregam os tipos I, II ou III. Atualmente, vários estudos têm descrito que a presença da PVL do SCCmec e de um fundo genético específico, são um marcador genético para CA-MRSA (SPECHT *et al.*, 2014).

Todas essas características permitem que o CA-MRSA seja resistente aos antimicrobianos beta lactâmicos e mais virulentos (penicilinas, cefalosporinas, aminopenicilinas associados com os inibidores de beta lactamases, carbapenêmicos). Embora o termo resistente à meticilina se refira principalmente aos antibióticos beta lactâmicos citados, as cepas de CA-MRSA também adquiriram resistência a outros antimicrobianos, como por exemplo, os macrolídeos-azalídeos (eritromicina, claritromicina, azitromicina). Porém, são suscetíveis a sulfametoxazol/trimetoprim, cindamicina, gentamicina, rifampicina, entre outros (TAMARIZ *et al.*, 2010; AGUDO *et al.*, 2011).

3.3 Adquirido na comunidade

Comunidades fechadas em que há intenso contato físico entre seus membros e as condições de higiene são ruins, podem ser considerados grupos de risco para a aquisição de CA-MRSA. Por conta do contato direto, soldados, atletas, prisioneiros e crianças em creches, podem ser exemplos desses grupos, se existirem condições favoráveis à disseminação do patógeno (BENAVIDES *et al.*, 2010).

A transmissão pode ocorrer de forma direta ou indireta. Na forma direta, o contágio ocorre de pessoa a pessoa. Por exemplo, uma pessoa colonizada pelo CA-MRSA é capaz de disseminar a cepa para toda pessoa que entrar em contato, principalmente por meio das mãos contaminadas. Na forma indireta, ocorre por meio de objetos contaminados, como no caso de atletas onde pode ocorrer compartilhamento de equipamento, facilitando a disseminação do CA-MRSA e tornando as comunidades fechadas a principal fonte de surtos (GELATTI *et al.*, 2009).

As infecções causadas por CA-MRSA têm aumentado em todo o mundo. Atualmente, estudos demonstraram que existe uma preocupação com relação à propagação de cepas

comunitárias em ambientes hospitalares. A disseminação de CA-MRSA nos hospitais existe por conta das mudanças na prestação dos serviços de saúde, que tem como finalidade desenvolver programas ambulatoriais para o tratamento de pacientes com doenças crônicas. Pacientes em uso de hemodiálise, dialise peritoneal, terapia antimicrobiana ambulatorial e em asilo de longa permanência facilitam a disseminação dos clones na comunidade. Pode ser considerado também um fator importante para a disseminação das cepas de CA-MRSA a presença do SCCmec dos tipos IV e V, que apresentam um pequeno tamanho, facilitando assim a sua propagação. Essas características combinadas com a duplicação celular favorecem a transmissão nos ambientes comunitários e nos serviços de saúde (CORREAL *et al.*, 2013; ZHENG *et al.*, 2014).

Uma boa higiene pessoal, principalmente a das mãos, pode ser considerada como medida de profilaxia com o intuito de evitar a colonização pelas cepas de CA-MRSA. Além disso, devido ao aumento das infecções, é recomendado controlar a entrada e saída tanto de hospitais como de ambulatorios, particularmente para aqueles pacientes institucionalizados ou com histórico de hospitalização (AGUDO *et al.*, 2011).

3.4 Epidemiologia

Ocorreram quatro óbitos por CA-MRSA em crianças residentes em Minnesota e na Dakota do Norte, em 1999. Em Nova York essa bactéria foi responsável por 21,3% das infecções isoladas em amostras de 15 hospitais, destacando que a população mais afetada foram negros, hispânicos e mulheres com idade inferior a dezoito anos. É importante ressaltar que na Alemanha, descreveram a presença de cinco casos de CA-MRSA em um asilo, onde foi utilizado um protocolo de descolonização para limitar a propagação da bactéria. No Egito, foram isolados CA-MRSA em 51% dos participantes de um estudo em usuários de drogas ilícitas. Além disso, os estados do Kansas, Alaska, Alabama, Ohio e Califórnia também registraram a presença de CA-MRSA. A tabela 2 resume estudos em vários países demonstrando a sua alta capacidade de disseminação (ROCA, 2013).

No Brasil, o primeiro caso descrito de CA-MRSA ocorreu em Porto Alegre nos anos de 2002 e 2003. Foram relatados três casos e dois apresentavam lesões de partes moles ou cutâneas. Em Manaus, um estudo publicado em 2003 relatou 10% de frequência de MRSA isolados a partir de infecções comunitárias (RAZERA *et al.*, 2009; FERREIRA *et al.*, 2009).

As cepas de CA-MRSA são causadoras principalmente de infecções de pele e de tecidos moles como abscessos, furunculose e celulite, podendo levar também a complicações mais graves como pneumonia necrotizante. A colonização antecede a infecção e pode ser considerada na maioria dos casos um fator determinante para o desenvolvimento da doença, fazendo com que a população colonizada pelo CA-MRSA atue como reservatório em eventuais surtos (SOBHY *et al.*, 2012).

3.5 Tratamento

A identificação correta das cepas de CA-MRSA é essencial para a abordagem adequada da terapêutica e também para reduzir o alto índice de mortalidade. A execução de medidas de controle pode ser importante para conter sua propagação (TAMARIZ *et al.*, 2010).

Atualmente, CA-MRSA é o maior causador de infecções de pele e tecido mole na comunidade. Por esse motivo é considerado um importante problema de saúde pública. Por apresentar resistência extrínseca a uma quantidade considerável de antimicrobianos, é necessário o uso de antibióticos alternativos. A vancomicina, que pertence à classe dos glicopeptídeos, foi utilizada como tratamento alternativo, mas cepas hospitalares resistentes são descritas em alguns lugares do mundo, o que aumenta ainda mais a preocupação de que cepas resistentes à vancomicina se tornem um problema também do meio comunitário. Por essa razão, na década passada antibióticos alternativos como oxazolidinonas (linezolida), lipopeptídeos (daptomicina), estreptogramina (quinupristin/dalfopristin) e glicilciclinas (tigeciclina), foram desenvolvidos e utilizados como tratamento de infecções resistentes a múltiplos fármacos (MDR), para bactérias gram positivas (MANFREDINI; PICOLI; BECKER, 2011; DUPLESSIS; CIANFLONE, 2012).

De acordo com Duplessis; Cianflone (2012), apesar da utilização dos novos antimicrobianos, a resistência continuou a evoluir e cepas resistentes à linezolida, quinupristin/dalfopristin e daptomicina já foram descritas. Além disso, testes realizados mostraram que existem desvantagens em utilizar essas novas classes de antibióticos, como por exemplo, a linezolida, que quando utilizada por longo prazo (mais de 2 semanas), pode ser associada com o desenvolvimento de neuropatia periférica, acidose láctica e trombocitopenia, e a daptomicina que pode causar hipersensibilidade pulmonar.

Em 2011, a Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA), publicou as primeiras diretrizes especificando como devem ser tratadas as infecções por CA-MRSA, fornecendo, inclusive, orientações sobre as condições clínicas mais associadas à CA-MRSA.

O IDSA recomenda a terapia antimicrobiana após a incisão e drenagem de abscessos causados por CA-MRSA, de acordo com a tabela 3. Para as infecções bacterianas agudas na estrutura da pele, recomenda-se que sejam tratadas em ambiente ambulatorial, fazendo uso de antibióticos orais, como clindamicina, sulfametoxazol-trimetoprima, tetraciclina (doxiciclina ou minociclina) e linezolida (MORAN *et al.*, 2012).

Tabela 3: Escolhas terapêuticas para as infecções por CA-MRSA, indicadas pelo IDSA, em 2011.

ANTIBIÓTICOS	INDICAÇÕES
CEFTAROLINA FOSAMILA (ZINFORO)	Tratamento das seguintes infecções causadas por bactérias suscetíveis: <ol style="list-style-type: none"> 1. Infecções bacterianas agudas na estrutura da pele; 2. Pneumonia bacteriana adquirida na comunidade.
DAPTOMICINA (CUBICIN)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infecções complicadas da pele e dos tecidos moles; 2. Infecções de corrente sanguínea causadas pelo <i>Staphylococcus aureus</i> (seps), incluindo endocardites no lado direito.
LINEZOLIDA (ZYVOX)	Tratamento das seguintes infecções causadas por bactérias suscetíveis: <ol style="list-style-type: none"> 1. Infecções por <i>Enterococcus faecium</i> resistentes à vancomicina; 2. Pneumonia nosocomial; 3. Infecções complicadas de pele, incluindo infecções de pé em diabéticos, sem osteomielite concomitante; 4. Infecções de pele não complicadas; 5. Pneumonia adquirida na comunidade.
TELAVANCINA (VIBATIV)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infecções complicadas de pele e dos tecidos moles.

Fonte: Adaptado de Moran *et al* (2012).

No ano de 2010, a ceftarolina estava na fase três de desenvolvimento para o tratamento de infecções complicadas de pele e pneumonias bacterianas. Recentemente, a ceftarolina fosamila foi aprovada pela Administração Federal de Alimentos e Medicamentos (FDA), nos EUA, para o tratamento de infecções bacterianas agudas na estrutura da pele e pneumonia bacteriana adquirida na comunidade, que de acordo com o FDA engloba infecções de celulite, furunculose, abscessos, e pneumonia. A ceftarolina é uma nova cefalosporina de amplo espectro, que apresenta um componente ativo do pró-fármaco fosamil ceftaroline, com uma elevada afinidade para a PBP2a de MRSA (FARREL *et al.*, 2012).

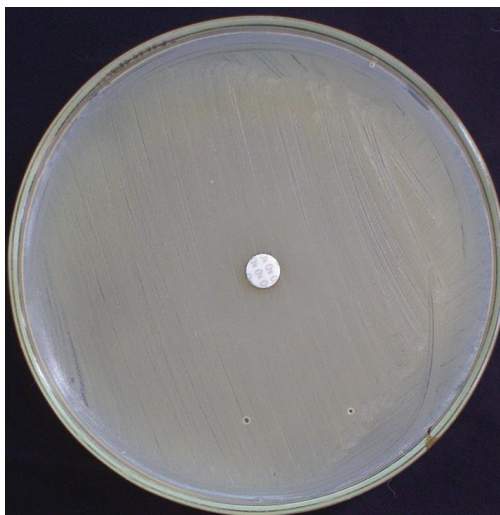
O mecanismo de ação da ceftarolina é baseado pela associação da mesma à proteína de ligação a penicilina (PBP), que é a enzima que medeia a transpeptidação na parede celular. As cepas de MRSA apresentam uma PBP2a com mutação, que impede que antibióticos beta

lactâmicos tenham acesso ao sítio ativo que medeia a reação de transpeptidação. A interação da PBP2a em um sítio alostérico na parede bacteriana desencadeia mudanças conformacionais potencializando seu estado ativo. Quando não está envolvido em transpeptidação, o sítio ativo é fechado, mantendo-se protegido contra a ação dos antibióticos. A ceftaroline possui uma cadeia lateral, conhecida como ethoxyimino, que imita a estrutura da parede celular, atuando como um “cavalo de tróia”, que facilita a abertura do sítio ativo para facilitar a ligação a PBP2a (DUPLESSIS; CIANFLONE, 2012).

3.6 Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial e o teste de sensibilidade são passos fundamentais no tratamento, controle e prevenção de infecções por CA-MRSA, tornando assim a identificação correta de infecções causadas por CA-MRSA um ponto crucial para a escolha terapêutica utilizada pelos profissionais de saúde. Os testes utilizados para detectar CA-MRSA devem possuir alta sensibilidade e especificidade é importante que o resultado fique disponível em um curto período de tempo. As técnicas mais utilizadas são a cultura e o teste de sensibilidade aos antibióticos (com difusão em disco de oxacilina), como demonstrado na figura 3, mas o diagnóstico também pode ser feito utilizando o ágar manitol sal, com oxacilina (método de triagem em ágar). Os três métodos citados são métodos convencionais para a detecção de MRSA. Atualmente, pode ser acrescentado o teste de biologia molecular, que é a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), que se baseia na detecção do gene *mecA* (PILLAI; LATHA; SARKAR, 2012).

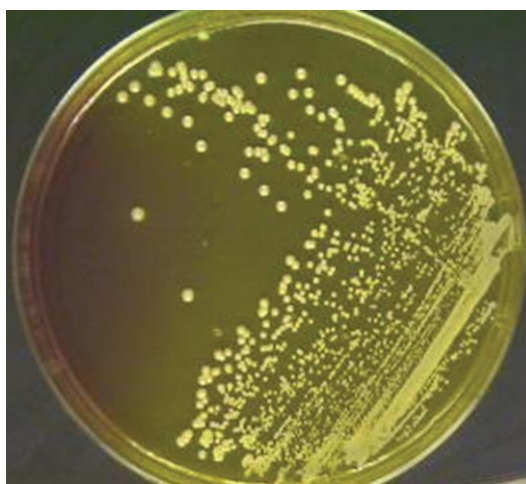
Figura 3: Teste de sensibilidade aos antibióticos, com difusão em disco de oxacilina, demonstrando a resistência de MRSA.



Fonte: Pillai, Latha e Sarkar (2012).

O meio de cultura em ágar manitol sal é utilizado para a detecção de *Staphylococcus aureus*, observado na figura 4. Apresenta o extrato de carne e uma peptona especial que são consideradas fontes de nitrogênio, carbono e enxofre. A concentração de 7,5% de cloreto de sódio determina uma completa inibição das bactérias, exceto nos estafilococos. A placa deve ser incubada a 36+/- 1°C por 18-48 horas. As colônias dos *Staphylococcus aureus* serão amarelas, por tratar-se de um estafilococos coagulase positivo (ANVISA, 2013)

Figura 4: Ágar Manitol Sal com crescimento de *Staphylococcus aureus*.



Fonte: Pillai, Latha e Sarkar (2012).

O Controle de Doenças Infecciosas (CDC) definiu como caso para infecções por CA-MRSA, qualquer infecção por MRSA diagnosticada em pacientes ambulatoriais ou em 48 horas de hospitalização, em pacientes que não apresentam nenhum fator de risco associado para MRSA como cirurgia anterior, hospitalização anterior, ou a presença de cateter ou um dispositivo percutâneo no momento da cultura ou o isolamento de MRSA anterior (SHETTY *et al.*, 2014).

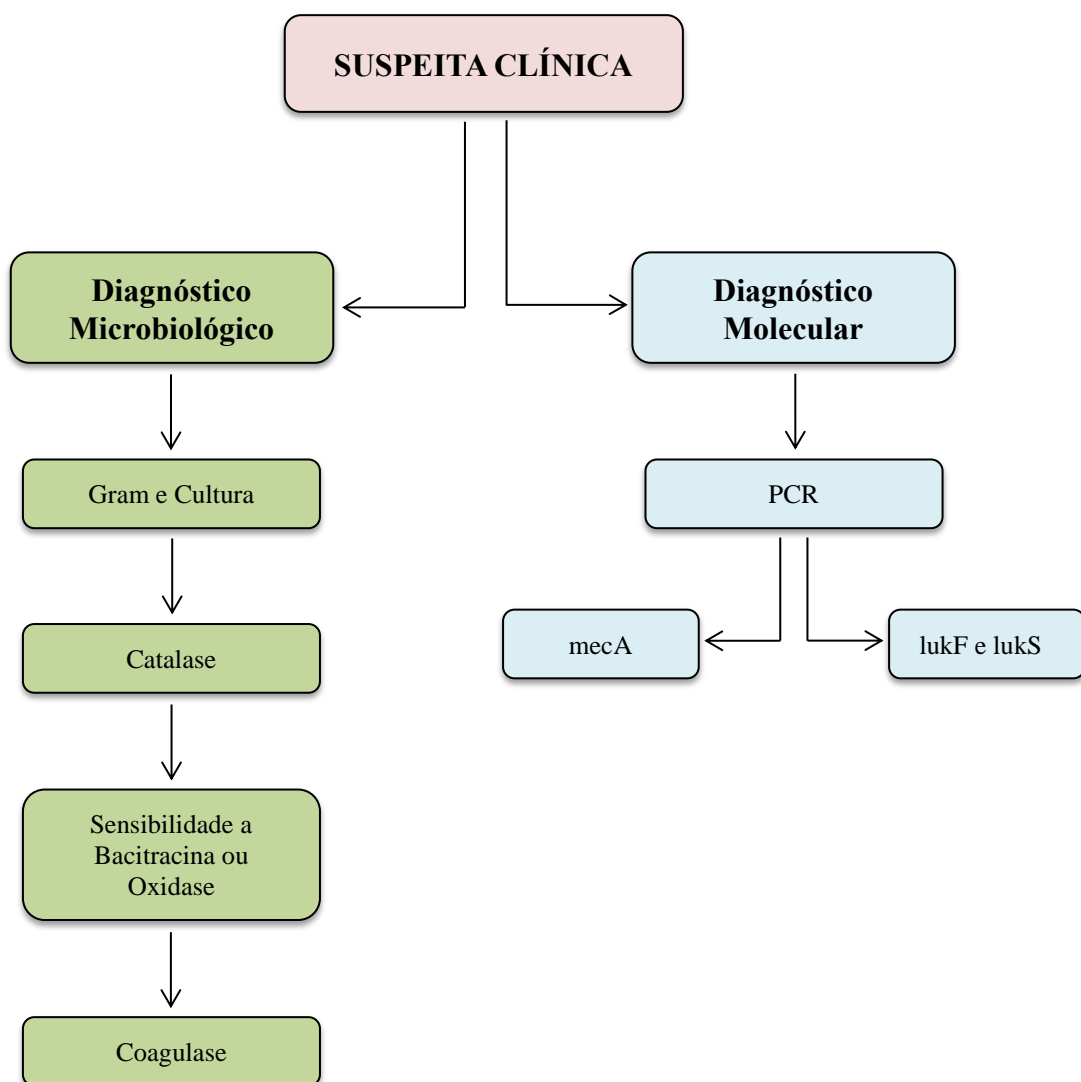
O fluxo 1 ilustra passos utilizados no diagnóstico laboratorial das infecções causadas por CA-MRSA. A suspeita clínica para CA-MRSA deve existir sempre que ocorrer casos de pacientes com infecção que não apresentem histórico de hospitalização anterior. A partir disto, pode ser feito diagnóstico microbiológico ou diagnóstico molecular (PILLAI; LATHA; SARKAR, 2012).

No diagnóstico microbiológico a pesquisa no gram é importante para indicar a presença de cocos gram positivos. A cultura é realizada junto com o gram, no meio em ágar manitol sal com disco de oxacilina e é observado o crescimento de colônias amareladas resistentes à oxacilina. Confirmada a presença de cocos e o crescimento de colônias compatíveis

com *S.aureus* é realizada a prova de catalase. Com resultado positivo na catalase é executado o teste de sensibilidade à bacitracina ou oxidase. Caso seja negativo, é realizada a prova de coagulase. O resultado positivo na coagulase leva à confirmação de MRSA (KONEMAN, 2012).

O diagnóstico molecular é feito a partir de PCR, onde será realizada a pesquisa dos genes *mecA* para a detecção do *SSCmec* e a pesquisa dos genes marcadores da PVL (*lukF* e *lukS*) (SPECHT *et al.*, 2014).

Fluxo 1: Fluxo de diagnóstico para as infecções por CA-MRSA.



Fonte: Adaptado de Pillai, Latha e Sarkar (2012), Koneman (2012) e Specht *et al* (2014).

4. Considerações finais

As mudanças genéticas e epidemiológicas que ocorreram nas cepas de CA-MRSA, permitiram sua disseminação pelo ambiente comunitário e facilitaram sua transmissão entre pessoas saudáveis. A falta de estudos sobre a mortalidade e morbidade das infecções causadas por CA-MRSA, dificultam a análise de dados precisos da quantidade de pessoas afetados no mundo.

O aumento da disseminação dessas cepas na comunidade ressalta a necessidade de medidas profiláticas e controle mais efetivos, visto que foi comprovado que a colonização antecede a infecção. É importante a criação de um protocolo de mapeamento mais eficaz no diagnóstico das infecções, tendo em vista que o método de cultura é demorado e a padronização nos institutos de saúde é necessária para que possa ser admitido como medida para acelerar o diagnóstico.

É essencial que o médico tenha uma suspeita clínica para CA-MRSA sempre que o paciente não apresentar um histórico de hospitalização anterior. Essa primeira suspeita na triagem clínica pode evitar que a terapêutica utilizada não seja efetiva, levando em conta que o tratamento é realizado com antibióticos específicos. Além da preparação de quem entra em contato direto com o paciente, os profissionais do laboratório também devem estar preparados para realizar o fluxo correto da identificação das cepas de CA-MRSA. Dessa forma, erros nos passos da identificação também podem levar a um tratamento incorreto e ineficaz.

Portanto, o reconhecimento correto das características das cepas, a realização cuidadosa do fluxo de diagnóstico e o tratamento adequado é um trabalho que deve ser realizado em conjunto por todos os profissionais envolvidos. Neste sentido, existe a necessidade de capacitar os profissionais envolvidos em todos os processos de identificação para reconhecer com uma maior facilidade infecções causadas por CA-MRSA.

5. Referências Bibliográficas

AGUDO, L. *et al.* Sensibilidade a antimicrobianos de cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina procedentes de pacientes ambulatorios. **Revista Española de Quimioterapia**, Alcázar de San Juan, v. 24, n.2, p. 91-95, jun. 2011.

ANVISA. **Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**. Sexta edição. Brasília, 2013.

BENAVIDES, P. *et al.* Colonización por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en las manos de individuos de la comunidad. **Iatreia**, Colômbia, v. 23, n. 1, p. 5-9, mar. 2010.

BONESSO, M. MARQUES, S. CUNHA, M. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) molecular background, virulence, and relevance for public health. **The Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, São Paulo, v. 17, n. 4, p. 378-386, set. 2011.

CORREAL, J. *et al.* Infecções por *Staphylococcus aureus*: mudança do perfil epidemiológico no Hospital Universitário Pedro Ernesto. **Revista HUPE**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 3, p. 31-46, set. 2013.

DELEO, F. *et al.* Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **The Lancet**, New Jersey, v. 375, n. 9725, p. 1557-1568, mar. 2010.

DUPLESSIS, C. CIANFLONE, N. Ceftaroline: A New Cephalosporin with Activity against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). **Clinical medicine reviews in therapeutics**, Auckland, v. 3, p. 1- 24, fev. 2010.

ESCOBAR, J. *et al.* Design of two molecular methodologies for the rapid identification of Colombian community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. **Biomédica**, Bogotá, v. 32, n. 2, p. 214-223, jun. 2012.

FARREL, D. *et al.* In Vitro Activity of Ceftaroline Against Multidrug-Resistant *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*: A Review of Published Studies and the AWARE Surveillance Program. **Clinical Infectious Diseases**, Toronto, v. 55, n. 3, p. 206–214, set. 2012.

FERREIRA, W. *et al.* Prevalência de *Staphylococcus aureus* metilina resistente (MRSA) em pacientes atendidos em ambulatório de dermatologia geral em Manaus-Amazonas. **Revista de Patologia Tropical**, Manaus, v. 38, n. 2, p. 83-92, abril. 2009.

GELATTI, L. *et al.* *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina: disseminação emergente na comunidade. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Porto Alegre, v. 84, n. 5, p. 501-506, fev. 2009.

KONEMAN, E. *et al.* **Diagnóstico microbiológico texto e atlas colorido**. Sexta edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2012.

MANFREDINI, C. PICOLI, S. BECKER, A. Comparação de métodos na determinação de sensibilidade à vancomicina em *Staphylococcus aureus* resistente à metilina. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina**, Rio de Janeiro, v. 47, n. 2, p. 141-145, Abr. 2011.

MOHAMMADI, S. *et al.* Emergence of SCCmec type III with variable antimicrobial resistance profiles and spa types among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from healthcare- and community-acquired infections in the west of Iran. **International Journal of Infectious Diseases**, Berlin, v. 25, n. 5, p. 152–158, fev. 2014.

MORAN, G. *et al.* Acute bacterial skin infections: developments since the 2005 infections diseases society of America (IDSA) Guidelines. **The Journal of Emergency Medicine**, Estados Unidos, v. 44, n. 6, p. 397–412, jun. 2013.

NAZARETH, R. *et al.* Infecção por *Staphylococcus aureus* metilicina-resistente da comunidade em Portugal. **Revista Portuguesa Pneumologia**, Portugal, v. 18, n. 1, p. 34-38, jul. 2012.

NORIEGA, E. SEAS, C. The changing pattern of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Latin America: implications for clinical practice in the region. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 14, n. 2, p. 87-96, dec. 2010.

OLIVEIRA, A. PAULA, A. Descolonização de portadores de *Staphylococcus aureus*: indicações, vantagens e limitações. **Texto Contexto Enfermagem**, Florianópolis, v. 21, n. 2, p. 448-457, jun. 2012.

PILLAI, M. LATHA, R. SARKAR, G. Detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* by polymerase chain reaction and conventional methods: A comparative study. **Journal of Laboratory Physicians**, Mumbai, v. 4, n. 2, p. 83-88, jul. 2012.

RAZERA, F. *et al.* CA-MRSA em furunculose: relato de caso do sul do Brasil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Porto Alegre, v. 84, n. 5, p. 515-518, mar. 2009.

ROCA, D. *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina asociado a la comunidad: aspectos epidemiológicos y moleculares. **Anales de la Facultad de Medicina**, Peru, v. 74, n. 1, p. 57-62, out. 2013.

ROTHER, E. Revisão sistemática x Revisão narrativa. **ACTA Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 20, n. 2, p. 5-6, jul. 2007.

SHETTY, V. *et al.* Prevalence of Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization Among Children. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, Karnataka, v. 8, n. 12, p. 12-15, set. 2014.

SHOBHY, N. *et al.* Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from skin and soft tissue infections (in a sample of Egyptian population): analysis of mec gene and staphylococcal cassette chromosome. **The Brazilian Journal of infectious diseases**, Salvador, v. 16, n. 5, p. 426-431, set. 2012.

SPECHT, M. *et al.* Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections in a pediatric hospital in Argentina. **The Journal of Infection in Developing Countries**, Argentina, v. 8, n. 9, p. 1119-1128, jan. 2014.

TAMARIZ, J. *et al.* *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad aislados en três hospitales de Lima-Perú. **Revista Medica Herediana**, Lima, v. 21, n. 1, p. 4-10, jan. 2010.

ZHENG, B. *et al.* Severe infective endocarditis with systemic embolism due to community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST630. **The Brazilian Journal of infectious diseases**, Salvador, v.19, n. 1, p. 426-431, fev. 2015.